

JP1029319

Publication Title:

ANTIVIRAL AGENT CONTAINING LYSOLECITHIN AND PHOSPHOLIPID

Abstract:

PURPOSE:To obtain an effective antiviral agent having low toxicity and strongly fluidizing action on membrane, containing a lysolecithin and a phospholipid.

CONSTITUTION:An antiviral agent containing a lysolecithin shown by the formula (one of R^{<1>} and R^{<2>} is 14-18C alkanoyloxy and the other is OH) and a phospholipid (egg yolk lecithin) in the ratio of 1-500pts.wt., especially 5-20pts.wt. phospholipid based on 1pt.wt. lysolecithin. The antiviral agent may be a mere blend of constituent components or a dispersion in a micellar state or an endoplasmic reticulum state of lipid and especially preferably in an endoplasmic reticulum state of lipid, having $\leq 1\mu$, especially $\leq 0.5\mu$ particle diameter. The antiviral agent shows antiviral activity against viruses having envelope and usually a drug containing 0.1-200mg/kg lysolecithin is orally or parenterally administered daily per adult once four times.

Data supplied from the esp@cenet database - <http://ep.espacenet.com>

⑫ 公開特許公報(A)

昭64-29319

⑬ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 昭和64年(1989)1月31日
 A 61 K 37/22 ADY 8615-4C
 //(A 61 K 37/22 7431-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)
 31:685)

⑮ 発明の名称 リゾレシチンおよびリン脂質を含有する抗ウイルス剤

⑯ 特 願 昭62-182365

⑰ 出 願 昭62(1987)7月23日

⑱ 発 明 者 才 川 勇 富山県富山市大泉中町7-52
 ⑱ 発 明 者 堀 孝 子 富山県富山市五福末広町1008
 ⑱ 発 明 者 古 田 要 介 富山県富山市下奥井1-6-30
 ⑱ 発 明 者 中 島 良 文 富山県氷見市栄町8-9
 ⑱ 発 明 者 高 野 俊 太 郎 富山県富山市稲荷元町3-8-44
 ⑲ 出 願 人 富山化学工業株式会社 東京都新宿区西新宿3丁目2番5号

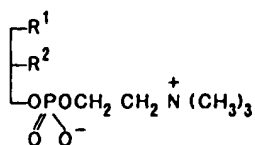
明 細 書

1. 発明の名称

リゾレシチンおよびリン脂質を含有する抗ウイルス剤

2. 特許請求の範囲

(1) 式



「式中、 R^1 は $\text{C}_{14}\sim 18$ アルカノイルオキシ基を、および R^2 はヒドロキシル基を示し、 R^1 と R^2 は交換可能である。」

で表わされるリゾレシチンおよびリン脂質を含有する抗ウイルス剤。

(2) リゾレシチンおよびリン脂質を含有する抗ウイルス剤が分散液状態である特許請求の範囲第

(1) 項記載の抗ウイルス剤。

(3) 分散しているリゾレシチンおよびリン脂質が

脂質小胞状態にある特許請求の範囲第(1)項記載の抗ウイルス剤。

(4) リン脂質が天然由来のリン脂質である特許請求の範囲第(1)～(3)項いずれかの項記載の抗ウイルス剤。

(5) 天然由来のリン脂質が卵黄レシチンである特許請求の範囲第(4)項記載の抗ウイルス剤。

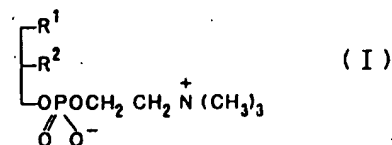
(6) 重量比でリゾレシチン1に対してリン脂質1～500を含有する特許請求の範囲第(1)～(5)項いずれかの項記載の抗ウイルス剤。

(7) 重量比でリゾレシチン1に対してリン脂質5～20を含有する特許請求の範囲第(6)項記載の抗ウイルス剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、式



「式中、 R^1 は $C_{14}\sim 18$ アルカノイルオキシ基を、および R^2 はヒドロキシル基を示し、 R^1 と R^2 は交換可能である。」

で表わされるリゾレシチンおよびリン脂質を含有する抗ウィルス剤に関する。

〔従来の技術〕

ウィルスが原因となって起る疾患は、たとえば、インフルエンザ、風疹、ヘルペス症、麻疹、水痘、成人T細胞白血病、日本脳炎、狂犬病、エイズ(AIDS)など多く知られている。

特にこれらの中でも、HIV-1ウィルス感染による成人T細胞白血病およびHIVウィルス感染によるエイズ患者が急増し、深刻な社会問題となっている。現在、抗ウィルス剤、たとえば、アシクロビル〔9-(2-ヒドロキシエトキシメチル)グアニン〕、マルボラン〔1-メチルイサチン-3-チオセミカルバゾン〕、アジドチミジン〔AZT〕、ジデオキシシチジン、ライバピリン、フォスカネット〔ホスホロホーミック・アシッ

ド〕などの代謝拮抗作用を有する薬剤が開発または臨床中である。

一方、リン脂質あるいは中性トリグリセリドとリン脂質から成る組成物のように膜流動化作用、具体的には、たとえば、生体膜のコレステロール含量を低下させるような作用を有する物質がウィルス感染の予防あるいは治療に適用しうることが知られている〔ジャーナル・オブ・ヴァイロロジー(Journal of virology)第27巻、第2号、第320~329頁、1978年；バイオケミストリー(Biochemistry)第20巻、第530~539頁、1981年；ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン(New England Journal of Medicine)第313巻、第20号、第1289~1290頁、1985年、特開昭62-84028号など〕。

〔発明が解決しようとする問題点〕

しかしながら、リゾレシチンおよびリン脂質を含有する抗ウィルス剤については知られていない。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明者らはかかる状況に鑑みて、上記した膜

流動性に基づく抗ウィルス作用に注目し鋭意研究した結果、抗癌作用を有することが知られているリゾレシチンおよびリン脂質を含有する医薬組成物(特公昭58-40929号)が強い膜流動化作用を有し、有効でかつ低毒性の抗ウィルス剤であることを見出し本発明を完成した。

つぎに本発明を詳細に説明する。

本発明におけるリゾレシチンおよびリン脂質を含有する抗ウィルス剤とは、単にそれらの構成成分を混合したものでも、ミセル状態または脂質小胞体状態で分散している場合のいずれでもよいが、特に、ミセル状態または脂質小胞体状態で分散している場合がよい。本発明の抗ウィルス剤の粒径は、 1μ 以下のもの、とり分け 0.5μ 以下の場合が好ましい。

本発明に使用されるリン脂質としては、天然由来のリン脂質、たとえば、卵黄、大豆、綿実、ナタネ、トウモロコシ、落花生由来のリン脂質または純合成的に製造されたもののいずれでもよく、さらに、不飽和脂肪酸残基を有するリン脂質の場

合、水素添加などの操作により飽和脂肪酸残基を有するリン脂質に変えて使用してもよい。具体的に、たとえば、レシチン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリン、ホスファチジイルイノシトールまたはホスファチジン酸などが挙げられ、これらは一種もしくは二種以上の混合物であってもよく、好ましいリン脂質としては、天然ととりわけ卵黄由来のレシチンを挙げることができる。

また本発明における式(I)のリゾレシチンには、天然由来のもの、たとえば、ブタ脳由来のリゾレシチン、前述したリン脂質、たとえば、卵黄レシチンなどから酵素または化学的に誘導されるものおよび純合成化学的に誘導されるもののいずれも包含される。

本発明において使用されるリン脂質およびリゾレシチンには、通常D、LおよびDL体が存在するが、それらはいずれも使用することができ、特にL体の使用が好ましい。

リゾレシチンおよびリン脂質を含有する抗ウィ

ルス剤におけるリソレシチンおよびリン脂質の混合割合は、重量比でリソレシチン1に対してリン脂質1～500であればよく、特にリン脂質5～20の場合が好ましい。そして、これらを分散液として使用する際には、水または等張化液をリソレシチンおよびリン脂質に対して等量以上添加すればよい。

また、本発明の抗ウィルス剤はリソレシチンおよびリン脂質以外に医薬上許容される油脂、たとえば、綿実油、大豆油、トウモロコシ油、ナタネ油、ココナツ油、ゴマ油、落花生油など；脂肪乳剤、たとえば、大豆油／卵黄リン脂質／水／濃グリセリン＝1／1.2／86.3／2.5（重量比）の脂肪乳剤〔イントラファット（登録商標）〕などを含有していてもよく、さらには、医薬上常用される物質、たとえば、グリセリン、ソルビトール、キシリトール、食塩またはブドウ糖などの等張化剤、ビタミンAまたはビタミンEなどの抗酸化剤、コレステロール、ステアシルアミンもしくはジセチルホスフェイトなどを適宜添加してもよい。

患者の症状に応じて適宜条件が選択されるが、通常は成人1日当たりリソレシチン0.1～200 mg/kgを含有する薬剤を1～4回、経口的または非経口的（注射、点滴、直腸投与など）に投与する。特に、静注または筋注、とりわけ静脈内点滴で投与する方法が好ましい。

〔発明の効果〕

つぎに、発明の効果について述べる。

（イ）膜流動化作用〔インビトロ(in vitro)〕

膜流動化作用は生体膜中、たとえば、赤血球膜のコレステロール含量と関連していることが知られている（日本臨床、第37巻、第12号、第3875～3883頁、1979年など）ことから赤血球膜のコレステロール含量を測定し、膜流動化作用を検討した。

i) Wistar系ラット（雄、7週齢）の新鮮ヘパリン化血液1.5 mlにそれぞれ製剤例1および参考例の薬剤0.15mlを加え、37℃で30分間インキュベートした後、遠心分離して得た赤血球を試料とした。

なお、対照として5%グルコース液を用いた。

本発明の抗ウィルス剤は、エンベロープを有するウィルスに対して、抗ウィルス活性を示すものであり、エンベロープを有するウィルスとしてはたとえば、ボックスウィルス（痘瘡ウィルス、ワクシニアウィルスなど）、ヘルペスウィルス（単純性ヘルペスウィルス、水痘ウィルスなど）、トガウィルス（黄熱ウィルス、日本脳炎ウィルス、風疹ウィルスなど）、ミクソウィルス（インフルエンザウィルスなど）、パラミクソウィルス（パラインフルエンザウィルス、ムンプスウィルス、麻疹ウィルスなど）、ラブドウィルス（狂犬病ウィルス、水痘性口内炎ウィルスなど）、レトロウィルス（HIV-I、HIV-IIなど）などが挙げられる。

本発明に用いられるリソレシチンおよびリン脂質を含有する医薬組成物は、たとえば、特公昭58-40929号に記載の方法によって製造することができる。

本発明の抗ウィルス剤を患者に投与する場合、その投与方法、投与回数および投与量は、一般に

ii) 赤血球膜のコレステロール含量はアベルらの総コレステロール測定法〔Abell et.al, standard methods of clinical chemistry, 第2巻、第26頁、アカデミック・プレス（Academic Press）1958年〕に準じて定量し、赤血球（RBC）1コ当りのコレステロール量を算出した。結果を表-1に示した。

表-1

薬物	コレステロール含量 ($\times 10^{-8}$ μ g/RBC)
参考例	6.7
製剤例1	5.4 **
対 照	6.9

** $P < 0.01$ (N=3)

（ロ）膜流動化作用〔インビボ(in vivo)〕

Wistar系ラット（雄、7週齢）にそれぞれ製剤例1および参考例の薬剤10ml/kgを静脈内に投与した。1時間後に採血し、遠心分離して得

た赤血球を試料とした。なお、対照として5%グルコース液を用いた。赤血球中のコレステロール含量は前記した方法で定量し、赤血球(RBC)1コ当りのコレステロール量を算出した。結果を表-2に示した。

表-2

薬物	コレステロール含量 ($\times 10^{-8} \mu\text{g}/\text{RBC}$)
参考例	8.0
製剤例1	5.5 **
対 照	9.5

** $P < 0.01 (N=6)$ (ハ) 急性毒性 (LD_{50} 値)

ddN 系マウス(雄、6週齢)の静脈内に製剤例1の薬剤を投与し、急性毒性値 (LD_{50} 値) をリッチフィールド・ウイルコックソン法によって算出した。その結果、 LD_{50} は500 mg/kg

理し、25ml 静脈注射用バイアルに小分け封入し、注射剤を得た。

製剤例2

卵黄レシチン14gとL-リソレシチン2gを注射用5%ブドウ糖液100 mlに添加し、ミキサーにて30分間攪拌混合した。ついでこの懸濁液に超音波処理(28KHz : 150W)を3時間行った後、孔径0.3 μ メンブランフィルターを用いて加圧濾過(0.8 kg/cm²)し、得られた濾液を無菌処理し、25ml 静脈注射用バイアルに小分け封入し、注射剤を得た。

製剤例3

卵黄レシチン9.6 gとL-リソレシチン1gをクロロホルム40mlに溶かした後、40℃以下でクロロホルムを減圧下に留去し、さらに室温下で2時間真空乾燥する。ついでガラスビーズ100 gおよび注射用5%ブドウ糖液100 mlを添加し、1時間30分容器を回転させて懸濁液を得た。ガラスビーズを濾去し、濾液に超音波処理(28KHz : 150W)を2時間30分を行った後、孔径0.3 μ メンブランフ

以上であった。

上の記載から明らかなように、本発明の医薬組成物は強い膜流動化作用を有し、かつ安全性が高く優れた抗ウイルス剤である。

〔実施例〕

つぎに、本発明を代表的な製剤の具体例を挙げ て説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

製剤例1

卵黄レシチン90gとL-リソレシチン(卵黄レシチンにホスホリパーゼAを作用させて得られたリソレシチンであり、C₁₆の飽和脂肪酸：約70%、C₁₈の飽和脂肪酸：約29%、不飽和脂肪酸：約1%以下を構成成分とする。以下、製剤例において“L-リソレシチン”と記載する。)10gを注射用5%ブドウ糖液90ml中に添加し、ミキサーで30分間攪拌混合した。ついでこの懸濁液に超音波処理(19KHz : 1200W)を1時間行った後、孔径0.2 μ メンブランフィルターを用いて加圧濾過(0.5 ~ 1.0 kg/cm²)し、得られた濾液を無菌処

理し、25ml 静脈注射用バイアルに小分け封入し、注射剤を得た。

製剤例4

1-ミリスチル-DL-3-グリセリルホスホリルコリン200 mgおよび卵黄レシチン1.8 gを5%ブドウ糖液18ml中に加え、ミキサー用いて混合攪拌する。この混合液を超音波処理(装置：久保田製200 M型；条件：200W、3時間)した後、孔径0.3 μ メンブランフィルターを用いて窒素圧約0.2 kg/cm²で濾過して分散液約18mlを得た。これを無菌処理し、静脈注射用バイアルに封入し、注射剤を得た。

製剤例5

1-パルミトイル-DL-3-グリセリルホスホリルコリン200 mgおよび卵黄レシチン1.8 gを5%ブドウ糖液18ml中に加え、ミキサー用いて混合攪拌した。この混合液を超音波処理(装置：久保田製200 M型；条件：200W、3時間)した後、孔径0.3 μ メンブランフィルターを用いて窒素圧

約0.2 Kg/ cm^2 で濾過して分散液約18 ml を得た。これを無菌処理し、静脈注射用バイアルに封入し、注射剤を得た。

参考例

卵黄レシチン100 gを注射用5%ブドウ糖液90 ml 中に添加し、ミキサーで30分間攪拌混合する。ついでこの懸濁液に超音波処理(19KHz : 1200W)を1時間行った後、孔径0.2 μ メンブランフィルターを用いて加圧濾過(0.5 ~ 1.0 Kg/ cm^2)し、得られた濾液を無菌処理し、25 ml 静脈注射用バイアルに小分け封入し、注射剤を得た。

特許出願人

富山化学工業株式会社